

BPCO, Asma e Malattie Allergiche

La produzione scientifica nell'ambito di asma e Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è stata particolarmente vivace negli ultimi anni e il 2018 non è stato da meno. Per quanto attiene a nuovi approcci terapeutici nella BPCO, particolare menzione va data allo studio IMPACT (*Informing the Pathway of COPD Treatment*) pubblicato sul *New England Journal of Medicine* (NEJM), uno dei più grandi studi mai condotti in pazienti con BPCO sintomatici con storia di riacutizzazioni, che allo stato attuale sono il problema oggettivo più urgente nella gestione terapeutica di questi pazienti¹. Si è trattato di un *trial* clinico farmacologico randomizzato, controllato, in doppio cieco che ha confrontato la triplice terapia inalatoria in singolo *device* con fluticasone/umeclidinio/vilanterolo con la duplice terapia fluticasone/vilanterolo e la duplice umeclidinio/vilanterolo. I pazienti BPCO sono stati seguiti per 1 anno dall'arruolamento e l'*endpoint* primario era costituito dalla riduzione del tasso annuale di riacutizzazioni moderate/gravi, mentre *endpoint* secondari hanno riguardato la modifica del FEV₁ e la qualità di vita valutata attraverso il *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ). I risultati hanno mostrato una superiorità della triplice terapia con cortisonico inalatorio (ICS), antimuscarinico a lunga durata d'azione (LAMA) e beta-agonista a lunga durata d'azione (LABA) in singolo *device* rispetto sia alla duplice terapia con ICS+LABA sia alla duplice con LAMA+LABA: in particolare è stata osservata una riduzione del 15% delle riacutizzazioni nella triplice rispetto a ICS+LABA e una riduzione del 25% rispetto a LAMA+LABA. Anche in relazione agli *endpoint* secondari la triplice terapia in questa tipologia di pazienti BPCO è risultata superiore alle altre due strategie di intervento in esame nel *trial*. Riguardo agli *endpoint* di sicurezza, globalmente non sono state osservate differenze tra i tre bracci di trattamento; tuttavia nella triplice terapia è stata osservata una più alta incidenza di polmonite (circa il 50%) rispetto ai pazienti in LAMA+LABA. Nessuna differenza tra triplice e ICS+LABA. Meritevole di ulteriori approfondimenti, già in corso, è il dato della riduzione di mortalità nei pazienti in triplice terapia e ICS + LABA rispetto ai LAMA + LABA. I risultati di questo ampio studio con più di 10.000 pazienti BPCO arruolati rafforzano il razionale di utilizzo della triplice terapia nei pazienti BPCO, anche per ridurre riacutizzazioni che portano all'ospede-

nalizzazione (34% in meno nei pazienti con triplice rispetto a LAMA + LABA); inoltre, l'età media dei pazienti del *trial* era di circa 64 anni e, benché non ci fosse un'età massima nei criteri di inclusione, occorrerà definire con più precisione le fasce di popolazione che potranno effettivamente beneficiare della triplice terapia.

Sempre in ambito terapeutico risulta di notevole spessore e meritevole di attenta lettura l'articolo di Peter Barnes pubblicato sulla prestigiosa rivista *Nature Reviews Immunology* in relazione alle nuove opzioni terapeutiche per asma e BPCO, costituite da farmaci che hanno come target le citochine². L'articolo presenta una chiara ed approfondita disamina dei vari tipi di *pathway* infiammatori coinvolti. Nell'immunità tipo 2 sono attori principali i linfociti T helper 2 che orchestrano l'immunità mediante IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, eosinofili e mastociti. L'immunità tipo 1 invece ha come snodo centrale l'attività dei linfociti T helper 1 che attivano i linfociti T citotossici; anche l'attività macrofagica è stimolata grazie alla secrezione di citochine quali IL-1 e IFN γ . Esiste anche un terzo tipo di immunità, chiamata immunità di tipo 3, che vede coinvolti soprattutto i linfociti T helper 17 che, tramite secrezioni di IL-17 e IL-22, agiscono sulla risposta infiammatoria operata dai neutrofili, anche in seguito a stimoli di patogeni, batteri o virus, o a malattie autoimmuni. Dopo aver chiarito i meccanismi di immunità sottesi, l'Autore passa in rassegna i farmaci attualmente disponibili contro i mediatori di infiammazione dei vari tipi di immunità; in particolare nell'immunità di tipo 2 gli anti IL-5 mepolizumab e reslizumab e gli anti IL-13 lebrikizumab e tralokinumab. Presi in esame anche l'antagonista per il recettore dell'IL-5 benralizumab e gli antagonisti per i recettori dell'anti IL-4 e anti IL-13 dupilumab. Per quanto riguarda le immunità non di tipo 2 gli anti TNF (infliximab e etanercept), gli anti IL1 β come canakinumab e anakinra e gli anti IL-23 utekinumab e risankizumab. Le prospettive future per la cosiddetta "target therapy" nelle malattie infiammatorie delle vie aeree si stanno concentrando sullo sviluppo di antagonisti delle chemochine, che svolgono ruoli non trascurabili nella regolazione locale dell'immunità, dallo stravasamento di leucociti circolanti fino al potenziamento del *signaling* infiammatorio. L'Autore al termine dell'articolo ricorda come sia fondamentale, sia da un punto di vista clinico sia da quello dei costi benefici, individuare attentamente



Mario Malerba

Dipartimento di Medicina
Traslationale, Università degli Studi
del Piemonte Orientale, Novara;
SCDU Pneumologia, Ospedale
S. Andrea, Vercelli



Mario Malerba
mario.malerba@uniupo.it

il paziente che possa beneficiare delle opportune nuove terapie: la corretta identificazione del *pattern* infiammatorio di ciascun paziente è basilare per il successo terapeutico e per evitare lo sperpero di risorse.

Il terzo articolo pubblicato nel 2018 non è un *trial* o una *review*, ma l'esposizione del pensiero di un gruppo di esperti in ambito di malattie infiammatorie croniche delle vie aeree in relazione alla loro definizione e classificazione, con particolare riguardo all'asma ³. Alla luce della grande eterogeneità fisiopatologica che negli ultimi anni è stata evidenziata nei pazienti asmatici, gli Autori propongono di superare il concetto che il termine asma si riferisca ad una condizione patologica ben definita ed univoca e di riferirla invece al corredo dei sintomi scaturito da differenti *pathway* di danno a livello delle vie aeree. Infatti i mediatori e le cellule immunitarie, target di danno, sono molto eterogenei e non sarebbero da considerare sotto un unico "ombrello patologico", quanto piuttosto responsabili della medesima sintomatologia clinica caratterizzata da dispnea, respiro sibilante, oppressione toracica, tosse e limitazione del flusso aereo espiratorio. Gli approcci a categorizzare i soggetti in base alla dicotomica presenza o assenza di una patologia fanno perdere il carattere dinamico che essa ha durante la

sua storia naturale e ne limitano anche l'approccio clinico-terapeutico come fossero dei "silos". Gli Autori evidenziano infatti come, nonostante l'incremento della spesa del trattamento per l'asma, ci sia stato poco impatto sugli *outcome* clinici. Per impattare sulla vita delle persone è necessario infatti eseguire indagini approfondite, individuare i meccanismi patologici in atto nel singolo paziente per poter scegliere al meglio la terapia farmacologica da somministrare. Le proposte degli Autori hanno ambizioni elevate con un intrinseco impatto sull'attuale "forma mentis" clinica molto significativo e di non semplice concretizzazione. Certamente, gli argomenti presentati, supportati da attente analisi della letteratura e delle evidenze, sono da prendere in considerazione per attenta e critica riflessione.

Bibliografia

- 1 Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. *Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD*. N Engl J Med 2018;378:1671-80.
- 2 Barnes PJ. *Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. Nat Rev Immunol 2018;18:454-66.
- 3 Pavord ID, Beasley R, Agusti A, et al. *After asthma: redefining airways diseases*. Lancet 2018;391:350-400.

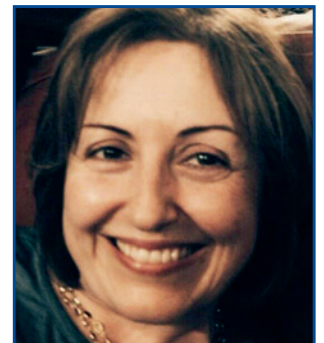
Oncologia Toracica

In questa breve revisione parlerò di 3 studi, pubblicati nel 2018, che sono destinati a modificare alcune strategie nel trattamento di I linea del NSCLC (*Non-Small-Cell Lung Cancer*). Le scoperte scientifiche degli ultimi 10-15 anni hanno individuato terapie personalizzate, diverse dalla chemioterapia, per molti sottotipi di carcinoma polmonare: quelli mutati per EGFR, ALK e ROS1, trattati con farmaci a bersaglio molecolare, e quelli con un'espressione di PD-L1 > 50%, trattati con l'immunoterapia. Nonostante la chemioterapia rimanesse l'unica opzione in circa la metà dei casi di NSCLC, sembrava destinata ad essere progressivamente soppiantata da farmaci meno aggressivi e più rispettosi della qualità della vita dei pazienti.

Lo studio pubblicato da Leena Gandhi e coll. sul *New England Journal of Medicine* ¹ ha segnato in un certo senso un'inversione di tendenza in questo processo. Il *Keynote-189* è un RCT (*Randomized Controlled Trial*) condotto su 616 pazienti affetti da NSCLC non squamoso (IV stadio) trattati con 4 cicli di chemioterapia con cisplatino (o carboplatino) e pemetrexed, cui seguiva una terapia di mantenimento con pemetrexed

ogni 3 settimane + pembrolizumab o placebo (ogni 3 settimane, fino a 35 cicli). Veniva effettuata una stratificazione per espressione del PD-L1 (> 1% vs < 1%), utilizzo di cis- o carboplatino e storia di fumo; i *primary endpoint* erano la sopravvivenza complessiva (OS) e quella libera da malattia (PFS). La OS a 12 mesi era 69,2% nel gruppo del pembrolizumab rispetto a 49,4% nel gruppo del placebo (HR 0,49, IC 0,38-0,64). La mediana di OS non veniva raggiunta nel gruppo del pembrolizumab, mentre era 11,3 mesi nei pazienti trattati con placebo. La PFS a 12 mesi era 34,1% vs 17,3%; la PFS mediana era 8,8 mesi vs 4,9 (HR 0,52, p < 0,001). L'aggiunta di pembrolizumab si dimostrava vantaggiosa in tutti i sottogruppi, incluso quello dei pazienti con espressione di PD-L1 < 1% (HR = 0,59, IC 95% 0,38-0,92); sebbene all'aumentare dell'espressione di PD-L1 si osservasse un progressivo incremento dell'efficacia del trattamento combinato.

Per quanto riguarda gli effetti avversi, il braccio del trattamento combinato presentava una maggiore percentuale di effetti avversi, ma non c'era interferenza tra quelli della chemioterapia e quelli dell'immunoterapia, ad eccezione dei casi di



Stefania Greco

UO Pneumologia Oncologica,
Azienda Ospedaliera San Camillo-
Forlanini, Roma



Stefania Greco
stgreco@scamilloforlanini.rm.it